

3-シアノピリジンのラットにおける単回投与毒性試験

—最終報告書—

試験委託者 : 厚生省生活衛生局長
東京都千代田区霞ヶ関 1-2-2 (〒100-45)

試験実施施設 : 株式会社パナファーム・ラボラトリーズ 安全性研究所
熊本県宇土市栗崎町1285番地 (〒869-04)

目 次

	頁
陳述書	i
署名欄	ii
信頼性保証書	iii
試験期間	iv
試験の実施基準	iv
試験の信頼性に悪影響を及ぼす疑いのある予期しえなかった事態 及び試験計画書からの逸脱	iv
保管物品及び保管場所	v
試験関係者	v
要 約	1
緒 言	2
試験材料及び方法	2
試験成績	6
考 察	9
Figures	
1 Mean body weight changes in rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine(Study I)	11
2 Mean body weight changes in rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine(Study II)	12
Tables	
1 A Mortality in rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine(Study I)	13
1 B Mortality and LD ₅₀ values in rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine(Study II)	14
2 A Clinical signs in male rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine(Study I)	15

2 B	Clinical signs in male rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine(Study II)	17
3 A	Clinical signs in female rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine(Study I)	20
3 B	Clinical signs in female rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine(Study II)	22
4 A	Body weights in male rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine(Study I)	25
4 B	Body weights in male rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine(Study II)	26
5 A	Body weights in female rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine(Study I)	27
5 B	Body weights in female rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine(Study II)	28
6 A	Necropsy findings in rats died after a single oral administration of 3-cyanopyridine(Study I)	29
6 B	Necropsy findings in rats died after a single oral administration of 3-cyanopyridine(Study II)	30
7 A	Necropsy findings in male rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine(Study I)	31
7 B	Necropsy findings in male rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine(Study II)	32
8 A	Necropsy findings in female rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine(Study I)	33
8 B	Necropsy findings in female rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine(Study II)	34
9 A	Histopathological findings in rats died after a single oral administration of 3-cyanopyridine(Study I)	35
9 B	Histopathological findings in rats died after a single oral administration of 3-cyanopyridine(Study II)	36
10	Histopathological findings in rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine(Study II)	37

要 約

OECD既存化学物質安全性点検に係わる毒性調査の一環として、Crj:CD(SD系)ラットを用い、3-シアノピリジンの経口投与による単回投与毒性試験を実施し、以下の結果を得た。なお、本試験では、投与量を0(対照)、595、774、1006、1308及び1700mg/kgとした試験Ⅰ及び0、1297、1388、1485、1589及び1700mg/kgの試験Ⅱを行い、各試験とも1群雌雄各5匹の動物を使用した。

1. 死亡は雄で1297mg/kg以上、雌で1388mg/kg以上の群で3日目から6日目までに発生し、LD₅₀値は、雄で1475mg/kg(95%信頼限界；1382~1574mg/kg)、雌で1455mg/kg(95%信頼限界1375~1539mg/kg)であった。
2. 一般状態の観察では、雌雄とも1006mg/kg以上の群で投与日に活動性低下、緩徐呼吸、流涎、流涙及び喘鳴がみられ、投与翌日から歩行失調、3日目から振戦、斜頸及び眼球突出も散見された。これらの症状のほか死亡例では、腹臥位、横臥位、体温低下、腹式呼吸、散瞳及び間代性痙攣が認められた。生存例ではいずれの症状も11日目までに消失した。
3. 体重は、投与翌日にすべての被験物質投与群で体重の減少又は増加抑制を示したが、4ないし6日目からは回復した。
4. 剖検では、死亡例及び生存例で前胃粘膜部の白色点がみられ、更に死亡例では前胃及び腺胃部粘膜の黒赤色点、肺の暗赤色斑又は暗赤色化、肝臓の灰白色斑、膀胱の淡赤色尿の貯留、胸腺の黒赤色点も認められた。また、生存例では1485mg/kg以上の群で精巣の小型化が認められた。病理組織学的検査では、死亡例及び生存例で前胃の扁平上皮の過形成がみられ、更に死亡例では前胃の潰瘍、腺胃の糜爛、肺のうっ血及び水腫、肝臓の広範性壊死、膀胱の糜爛、胸腺の出血及び皮質の萎縮も認められ、生存例では、精巣の巨細胞形成、精上皮細胞の減少及びセルトリ細胞の空胞化が認められた。

結 言

OECD既存化学物質安全性点検に係わる毒性調査の一環として、3-シアノピリジン(3-cyanopyridine)を雌雄ラットに単回経口投与し、その急性期の毒性徴候及びLD₅₀値について検討したので報告する。

試験材料及び方法

1. 被験物質

より提供された3-シアノピリジン(純度99.9%)を試験に使用した。本被験物質は、常温では白色固体であり、融点が50℃で、水に対する溶解度は20℃で12.3%である(添付資料1-1)。また、投与終了後、上記の供給源にて分析を行い、試験実施期間中の被験物質の安定性について確認した。媒体には日本薬局方注射用水(株式会社 大塚製薬工場, Lot No. 5E87)を使用した。被験物質は室温、遮光下で、注射用水は室温で、それぞれ被験物質室の保管庫に保管した。

2. 使用動物及び飼育条件

本試験では投与量を変えた試験Iと試験IIを実施し、各試験ごとに5週齢のCrj:CD(SD系)ラット(日本チャールス・リバー株式会社)を雌雄各40匹購入し、試験Iで8日間、試験IIで9日間の検疫馴化を行った。この間に、全例について一般状態の観察及び体重測定を実施するとともに、各入荷日ごとに抜粋した雌雄各3匹について剖検し、異常がないことを確認したのち、試験I及びIIとも雌雄各30匹を選んで6週齢で試験に使用した。投与日の体重は、雄が183.2~211.8g、雌が130.3~150.7gであった。動物は、温度24±2℃(許容範囲18~28℃)、湿度55±10%(許容範囲30~70%)、照明12時間(午前7時~午後7時)及び換気回数13回/時に設定したバリアーシステム飼育室(試験I:92番、試験II:88番)で床敷(ホワイトフレーク, 日本チャールス・リバー株式会社)を入れたポリカーボネイト製ケージ(W265×H185×D425mm)に、1ケージ当たり2~3匹ずつ収容して飼育した。なお、温度の実測値は最高25℃、最低22℃、湿度の実測値は最高63%、最低48%であった。飼料は高圧蒸気滅菌処理した固型飼料(MF, オリエンタル酵母工業株式会社)を、飲水は次亜塩素酸ナトリウムを添加(約2ppm)した井水を給水瓶によりそ

それぞれ自由に摂取させた。飼料については財団法人 日本食品分析センターにて、また、飲水については株式会社鶴城 南九科研センターにて分析を行い、いずれも許容基準に適合していることを確認した。飼育器材は高圧蒸気滅菌したものを使用し、ケージは週2回、ケージ蓋及びラックは群分け時に1回交換するとともに、飼育室は毎日清掃し、消毒薬を浸したモップで清拭した。

3. 試験群構成，投与量設定の根拠及び群分け

試験群構成を下表に示した。

(試験 I)

試験群	投与量 (mg/kg)	投与液濃度 (%)	投与容量 (ml/kg)	性別	使用動物数	動物番号
対照群	0	0	10	♂	5	1 ~ 5
				♀	5	101 ~ 105
低用量群	595	5.95	10	♂	5	6 ~ 10
				♀	5	106 ~ 110
中間用量 1 群	774	7.74	10	♂	5	11 ~ 15
				♀	5	111 ~ 115
中間用量 2 群	1006	10.06	10	♂	5	16 ~ 20
				♀	5	116 ~ 120
中間用量 3 群	1308	13.08	10	♂	5	21 ~ 25
				♀	5	121 ~ 125
高用量群	1700	17	10	♂	5	26 ~ 30
				♀	5	126 ~ 130

(試験Ⅱ)

試験群	投与量 (mg/kg)	投与液濃度 (%)	投与容量 (ml/kg)	性別	使用動物数	動物番号
対照群	0	0	10	♂	5	51～55
				♀	5	151～155
低用量群	1297	12.97	10	♂	5	56～60
				♀	5	156～160
中間用量1群	1388	13.88	10	♂	5	61～65
				♀	5	161～165
中間用量2群	1485	14.85	10	♂	5	66～70
				♀	5	166～170
中間用量3群	1589	15.89	10	♂	5	71～75
				♀	5	171～175
高用量群	1700	17	10	♂	5	76～80
				♀	5	176～180

投与量は、先に当研究所で実施した単回投与毒性予備試験(投与量：750, 1000, 1250, 1500及び2000mg/kg)の結果から設定した。すなわち、当該試験において、活動性低下が750mg/kg以上の用量の雌及び1000mg/kg以上の用量の雄に認められ、1250mg/kg以上の雌及び1500mg/kg以上の雄に死亡がみられた。以上より、試験Ⅰでの投与量は、高用量を1700mg/kgとし、以下公比1.3で除した1308, 1006, 774及び595mg/kgの計5用量を設定した。試験Ⅰの結果、1700mg/kg群では雌雄全例が死亡したが、1308mg/kg以下の用量では死亡が認められなかったため、試験Ⅱでは高用量を1700mg/kgとし、以下公比1.07で除した1589, 1485, 1388及び1297mg/kgの計5用量を設定した。

試験Ⅰ及び試験Ⅱとも試験群は5用量に対照を加え計6群とした。1群当たりの動物数は、各群とも雌雄各5匹とした。

群分けは、投与前日に当日の体重を基に層別連続無作為化法で行い、群分け後の動物には油性フェルトペンによる尾の番号付け及び耳パンチにより個体識別した。また、各ケージには試験番号、動物番号、投与量及び性別を表示したラベルを付けて識別した。

なお、試験Ⅰ及びⅡの群分け後の余剰動物は、試験から除外した。

4. 投与経路及び投与方法

投与経路は、OECD毒性試験ガイドラインで指定されていること、また、予想されるヒトへの曝露経路の一つであることから、経口投与とした。投与は、約16時間絶食させたのちに、胃管を用いて1回強制経口投与した。投与容量は10ml/kgとし、個体ごとの投与液量は投与日の体重を基に算出した。対照群には注射用水を同様に投与した。

5. 被験物質と媒体との混合物調製法

あらかじめ乳鉢で磨砕した被験物質を各濃度ごとに必要量(純度換算せず)秤量し、約50℃に加熱した注射用水に溶解し、更に室温に戻した後全量を所定容量に調整した。試験Ⅰでは、5.95、7.74及び10.06W/V%溶液並びに13.08及び17W/V%懸濁液を調製し、試験Ⅱでは、12.97、13.88、14.85、15.89及び17W/V%懸濁液を調製した。調製はいずれも投与の2日前に行い、調製した各液は投与まで被験物質室の保管庫内にて室温・遮光下(褐色瓶)に保管した。また、調製した各液については被験物質の濃度確認を実施し、設定濃度の許容範囲(±10%以内)にあることを確認した(添付資料2)。なお、本調製法による0.1及び10W/V%溶液並びに20%懸濁液は、室温、遮光下(褐色瓶)で8日間安定であり、20%懸濁液については均一性も確認されている(添付資料3)。

6. 観察及び検査

1) 一般状態及び体重測定

観察期間は投与後14日間とし、この間に一般状態及び死亡の有無を投与日(1日目)は投与後6時間まで経時的に、2日目から14日目は毎日午前及び午後の1日2回、15日目は午前中に1回観察するとともに、体重を投与日の投与前、並びに2、4、6、8、11及び15日目に測定した。

2) 病理学的検査

観察期間中に死亡した動物は発見後速やかに、また、観察期間終了後の生存動物はエーテル麻酔下に放血致死させたのち剖検した。肉眼的に異常がみられた器官は摘出して、精巣ではブアン液で前固定を行った後、その他の器官では直接10%中性緩衝ホ

ルマリン溶液に固定保存するとともに、代表例について病理組織学的検査を行った。

7. 統計学的処理方法

LD₅₀値は試験Ⅱでの投与後14日間の累積死亡動物数からVan der Waerden法により算出した。体重は試験Ⅰ及びⅡとも、各群ごとに平均値と標準偏差を求めた。

試 験 成 績

1. 死亡の発生状況及びLD₅₀値

1) 試験Ⅰ

試験Ⅰでの死亡の発生状況をTable 1 Aに示した。

試験Ⅰでは、3日目から6日目までに1700mg/kg群の雌雄全例が死亡した。

2) 試験Ⅱ

試験Ⅱでの死亡の発生状況及びLD₅₀値をTable 1 Bに示した。

試験Ⅱでは、投与3日目から投与6日目までに1297mg/kg群の雄1例、1388mg/kg群の雄2例及び雌3例、1485mg/kg群の雄4例及び雌3例、1589mg/kg群の雄2例及び雌3例並びに1700mg/kg群の雄4例及び雌全例が死亡した。死亡動物数から算出したLD₅₀値は、雄で1475mg/kg(95%信頼限界；1382～1574mg/kg)、雌で1455mg/kg(95%信頼限界；1375～1539mg/kg)であった。

2. 一般状態

1) 試験Ⅰ

試験Ⅰでの一般状態の観察結果をTable 2 A, 3 A及びAppendix 1 A, 2 Aに示した。

対照群、595及び774mg/kg群では雌雄とも変化はみられなかった。1006mg/kg以上の群の雌雄では、活動性低下が投与後30分ないし3時間からみられ始め、投与後5時間までに1006mg/kg以上の群の雄全例、1006mg/kg群の雌2例及び1308mg/kg以上の群の雌全例にみられた。このほか投与日では、1006mg/kg以上の群の雄及び1308mg/kg以上の群の雌で緩徐呼吸、1700mg/kg群の雌雄で流涎、流涙及び喘鳴がみられた。投与翌

日には1006mg/kg以上の群の雌雄で活動性低下，1308mg/kg以上の群の雄及び1700mg/kg群の雌で緩徐呼吸，1700mg/kg群の雌雄で流涙が投与日から継続してみられたほか，1308mg/kg群の雄にも流涙が認められた。また，1308mg/kg群の雄では歩行失調や口吻周囲の汚染，雌では喘鳴がみられる例もあった。以上のほか1700mg/kg群の死亡例では腹臥位，横臥位，体温低下，腹式呼吸，散瞳，間代性痙攣及び振戦が認められた。生存例では3ないし6日目までにすべての症状が消失した。

2) 試験Ⅱ

試験Ⅱでの一般状態の観察結果をTable 2 B，3 B及びAppendix 1 B，2 Bに示した。

対照群の雌雄に変化はみられなかった。1297mg/kg以上の群の雌雄で活動性低下が投与後15分ないし2時間からみられ始め，投与後3時間までに1297mg/kg以上の群の雌雄全例にみられた。活動性低下がみられた例の多くが緩徐呼吸を伴っており，また，流涎，流涙及び喘鳴がみられる例もあった。投与翌日には1297mg/kg以上の群の雌雄で活動性低下及び緩徐呼吸，1297mg/kg以上の群の雄及び1388mg/kg以上の群の雌で流涙が投与日から継続して認められ，1297mg/kg以上の群の雌及び1388mg/kg以上の群の雄で歩行失調が認められた。また，3ないし5日目から1589mg/kg以上の群の雄及び1388mg/kg以上の群の雌では振戦，斜頸又は眼球突出がみられる例もあった。以上のほか，死亡例では，腹臥位，横臥位，体温低下，腹式呼吸及び散瞳が認められた。生存例では，5ないし11日目までにすべての症状が消失した。なお，1388mg/kg群の雄1例では4日目より観察終了時まで尾をケージ及び蓋に挟んだことによるとみられる尾の先端部の断節及び出血による皮膚蒼白といった貧血症状が認められた。

3. 体重

1) 試験Ⅰ

試験Ⅰでの体重の推移をFig. 1，Table 4 A，5 A及びAppendix 3 A，4 Aに示した。

雌の595mg/kg群では投与翌日に体重の増加抑制がみられたが，4日目から対照群とほぼ同様な体重増加を示した。雄の595mg/kg以上の群及び雌の774mg/kg以上の群では投与翌日に体重減少がみられたが，全例が死亡した雌雄の1700mg/kg群を除き，4日

目又は6日目から回復した。

2) 試験Ⅱ

試験Ⅱでの体重の推移をFig. 2, Table 4 B, 5 B及びAppendix 3 B, 4 Bに示した。

すべての投与群で投与翌日に体重減少がみられたが、全例が死亡した雌の1700mg/kg群を除き、6日目又は8日目から回復した。

4. 剖検

1) 試験Ⅰ

試験Ⅰでの剖検の結果をTable 6 A, 7 A, 8 A及びAppendix 5 A, 6 A, 7 A, 8 Aに示した。

死亡例では多数例に腺胃部粘膜の黒赤色点、肺の暗赤色斑又は暗赤色化及び胸腺の黒赤色点がみられた。また、雄の1例に肝臓の灰白色斑がみられた。生存例では著変は認められなかった。

2) 試験Ⅱ

試験Ⅱでの剖検の結果をTable 6 B, 7 B, 8 B及びAppendix 5 B, 6 B, 7 B, 8 Bに示した。

死亡例では多数例に腺胃部粘膜の黒赤色点及び胸腺の黒赤色点がみられ、腺胃部粘膜の黒赤色点がみられた例では、前胃部粘膜の黒赤色点及び白色点を伴う例もあった。また、1485mg/kg以上の群の雄各1例に肺の暗赤色斑、1485mg/kg群の雄1例に肝臓の灰白色、1700mg/kg群の雄1例に膀胱の淡赤色尿の貯留がみられたほか、1700mg/kg群の雌1例に回腸の重積がみられた。生存例では、1388及び1485mg/kg群の雌各1例並びに1589mg/kg群の雄1例に前胃部粘膜の白色点がみられ、1485mg/kg以上の群で精巢の小型化がみられた。

5. 病理組織学的検査

1) 試験 I

試験 I での病理組織学的検査の結果をTable 9 Aに示した。

死亡例では、腺胃の糜爛、胸腺の出血、肺のうっ血及び水腫がみられた。また、肝臓に広範性壊死も認められた(Photo. 1)。

2) 試験 II

試験 II での病理組織学的検査の結果をTable 9 B, 10に示した。

死亡例では、前胃の潰瘍(Photo. 2)及び扁平上皮の過形成、腺胃の糜爛(Photo. 3)、胸腺の出血及び皮質の萎縮(Photo. 4)がみられた。また、肝臓の広範性壊死、肺のうっ血及び水腫(Photo. 5)、膀胱の糜爛(Photo. 6)、回腸のうっ血(Photo. 7)がみられた。生存例では、前胃の扁平上皮の過形成(Photo. 8)、精巢の精上皮細胞の減少、巨細胞形成及びセルトリ細胞の空胞化(Photo. 9)が認められた。なお、尾の断節部位には潰瘍がみられた。

考 察

OECD既存化学物質安全性点検に係わる毒性調査の一環として、Crj:CD(SD系)ラットを用い、3-シアノピリジンの経口投与による単回投与毒性試験を実施した。本試験では投与量を0(対照)、595, 774, 1006, 1308及び1700mg/kgとする試験 I 及び0, 1297, 1388, 1485, 1589及び1700mg/kgとする試験 II を行った。

死亡は3日目から6日目までに1297mg/kg群の雄1例、1388mg/kg群の雄2例及び雌3例、1485mg/kg群の雄4例及び雌3例、1589mg/kg群の雄2例及び雌3例、1700mg/kg群の雌雄ほぼ全例に認められた。

一般状態の観察では、雌雄とも1006mg/kg以上の群で活動性低下が投与日からみられ、緩徐呼吸、流涎、流涙や喘鳴がみられた例もあった。また、投与翌日から雌雄とも1297mg/kg以上の群で歩行失調も観察され、3日目からは雄の1589mg/kg以上、雌の1388mg/kg以上の群で振戦、斜頸又は眼球突出も散見された。死亡例では、更に腹臥位、横臥位、体温低下、腹式呼吸、散瞳及び間代性痙攣が認められた。生存例では、被験物質投与によってみられた症状は11日目までに消失した。

体重は、すべての被験物質投与群で投与翌日に減少又は増加抑制を示したが、4ないし6日目から回復した。

剖検では、死亡例及び生存例に前胃部粘膜の白色点がみられ、更に死亡例では前胃及び腺胃部粘膜の黒赤色点、肺の暗赤色斑又は暗赤色化も認められた。組織学的には、前胃の潰瘍及び扁平上皮の過形成、腺胃の糜爛、肺のうっ血及び水腫が認められた。胃の変化については被験物質の直接的な刺激性に基づくものと思われ、肺の変化については呼吸器系症状に関連した所見と考えられた。また、死亡例では肝臓の広範性壊死及び膀胱の糜爛もみられ、被験物質投与との関連性が疑われた。これらに加えて死亡例では胸腺に出血及び皮質の萎縮が観察されたが、出血については死戦期に生じたものと考えられ、また、皮質の萎縮については被験物質投与後の一般状態悪化に起因したストレスによるものと推察された。このほか、雌の死亡例で回腸の重積がみられたが、組織学的にはうっ血がみられるのみであり、死戦期に生じたものと考えられた。生存例では1485mg/kg以上の群で精巣の小型化がみられ、組織学的には巨細胞形成、精上皮細胞の減少及びセルトリ細胞の空胞化が認められることから、被験物質が精巣毒性を有するものと考えられた。

上述した死亡動物数から算出したLD₅₀値は雄で1475mg/kg、雌で1455mg/kgであった。

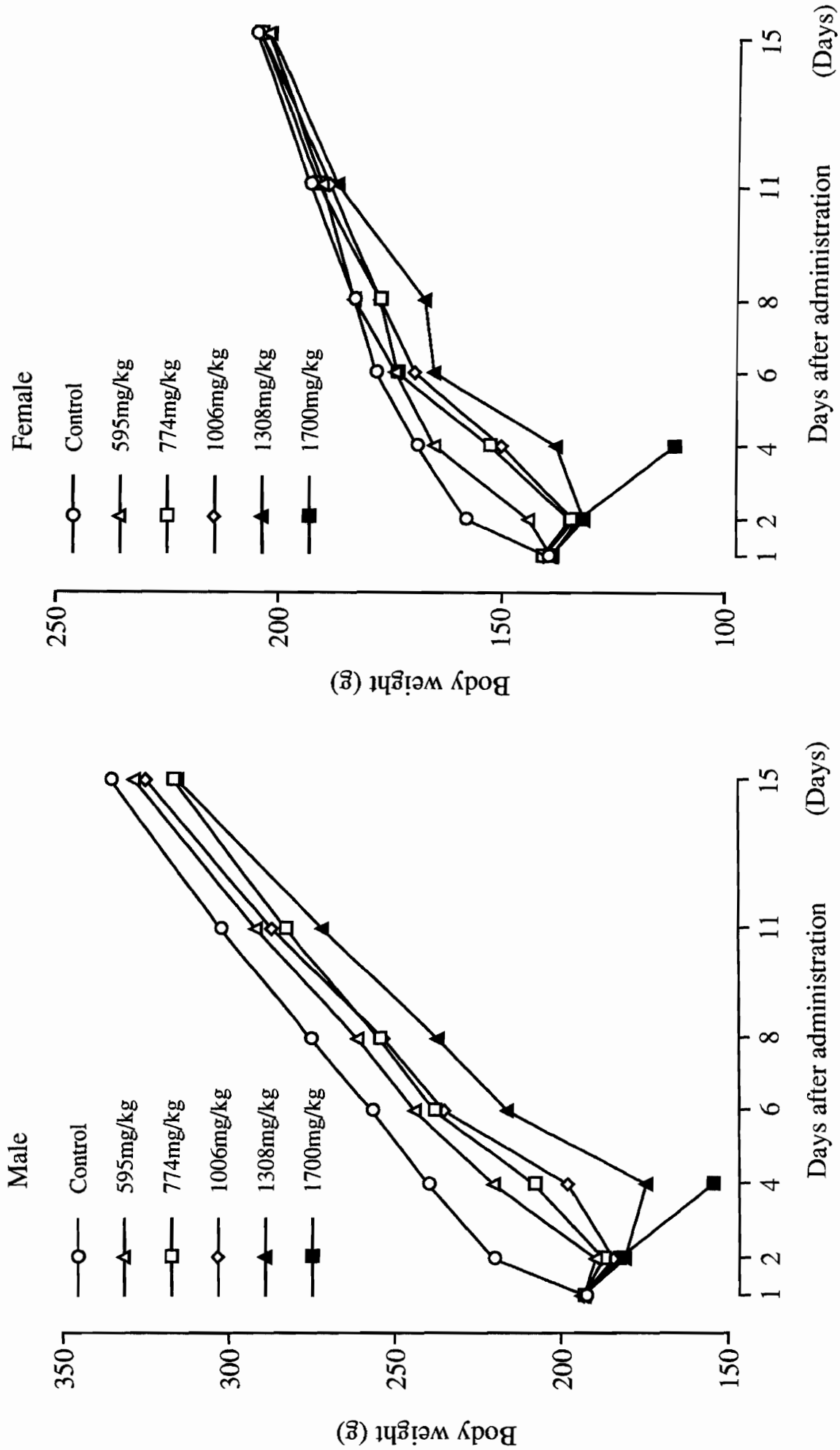


Fig.1 Mean body weight changes in rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine. (Study I)

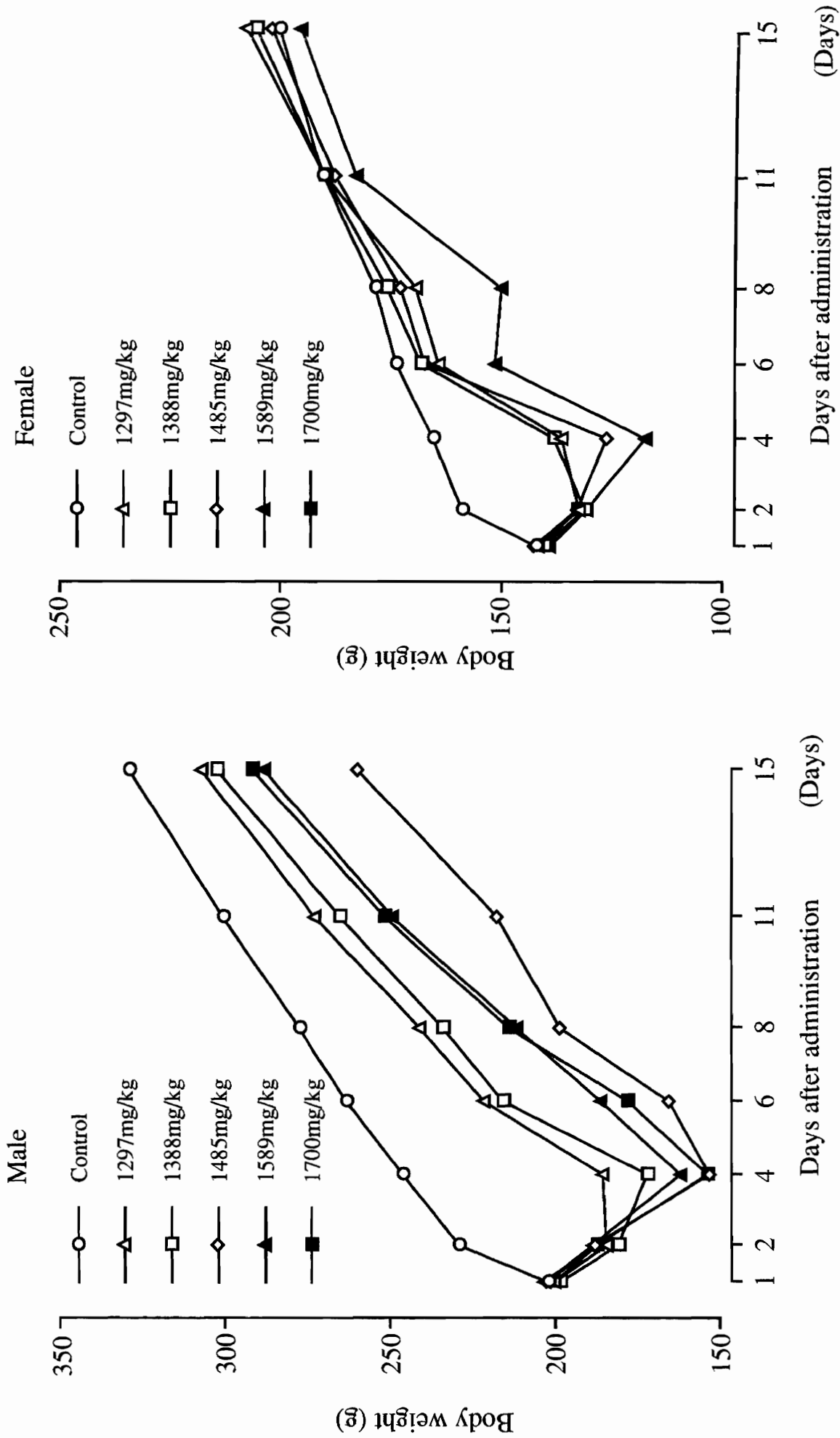


Fig.2 Mean body weight changes in rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine. (Study II)

Table I A Mortality in rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine (Study I)

Sex	Group and dose	Number of animals	Days													Total number of dead animals											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		14	15									
Male	Control	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
	595mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	774mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	1006mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1308mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1700mg/kg	5	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	
Female	Control	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	595mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	774mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1006mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1308mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1700mg/kg	5	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5

Table 1 B Mortality and LD₅₀ values in rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine (Study II)

Sex	Group and dose	Number of animals	Days															Total number of dead animals	LD ₅₀ value (95% confidence limit)
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		
Male	Control	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	1297mg/kg	5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1475mg/kg	
	1388mg/kg	5	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2		
	1485mg/kg	5	0	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	(1382-1574mg/kg)	
	1589mg/kg	5	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2		
	1700mg/kg	5	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4		
Female	Control	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	1297mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	1388mg/kg	5	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1455mg/kg	
	1485mg/kg	5	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	(1375-1539mg/kg)	
	1589mg/kg	5	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3		
	1700mg/kg	5	0	0	2	3											5		

Table 2A Clinical signs in male rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine (Study I)

Group and dose	Clinical signs	Minutes															Hours															Days														
		0	5	5	15	30	45	1	2	3	4	5	6	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15																			
Control	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5																			
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5																			
595mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5																			
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5																			
774mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5																			
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5																			
1006mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5																			
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5																			
	Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	5	3	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																			
	Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																			

Table 2 A - continued Clinical signs in male rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine (Study I)

Group and dose	Clinical signs	Minutes					Hours					Days																
		0	5	15	30	45	1	2	3	4	5	6	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		
1308mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Bradypnea	0	0	0	0	0	0	5	5	5	5	4	5	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lacrimation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ataxia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled fur, perioral	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1700mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	No abnormality	4	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Salivation	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Hypoactivity	0	0	0	2	5	5	5	5	5	5	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Bradypnea	0	0	0	2	5	5	5	5	5	5	5	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Prone position	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	4	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Wheezing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Lacrimation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Abdominal respiration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Clonic convulsion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

Table 2 B Clinical signs in male rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine (Study II)

Group and dose	Clinical signs	Minutes					Hours					Days															
		0	5	15	30	45	1	2	3	4	5	6	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
Control	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	5	4	4	3	3	4	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1297mg/kg	Bradypnea	0	0	0	0	0	0	2	2	2	3	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Lacrimation	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1388mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	No abnormality	5	5	5	5	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Salivation	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Hypoactivity	0	0	0	0	0	1	5	5	5	4	4	4	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	0	0	0	0	1	3	4	4	5	5	5	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lacrimation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Wheezing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ataxia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal respiration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Blanching	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Tail mutilation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Table 2 B - continued Clinical signs in male rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine (Study II)

Group and dose	Clinical signs	Minutes						Hours						Days													
		0	5	15	30	45	1	2	3	4	5	6	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
1485mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	No abnormality	5	5	5	5	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypoactivity	0	0	0	0	0	2	5	5	5	4	3	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	0	0	0	0	0	1	4	4	4	5	5	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lacrimation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Wheezing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ataxia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1589mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	No abnormality	5	5	5	5	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypoactivity	0	0	0	0	0	4	5	5	5	4	4	4	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Bradypnea	0	0	0	0	0	4	4	4	4	4	5	4	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Lacrimation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Wheezing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ataxia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Abdominal respiration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Torticollis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Exophthalmos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Table 3 A Clinical signs in female rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine (Study I)

Group and dose	Clinical signs	Minutes					Hours					Days															
		0	5	15	30	45	1	2	3	4	5	6	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
Control	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
595mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
774mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
1006mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	4	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 3 A - continued Clinical signs in female rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine (Study I)

Group and dose	Clinical signs	Minutes					Hours					Days														
		0	5	15	30	45	1	2	3	4	5	6	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1308mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypoactivity	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	0	0	0	0	5	5	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Wheezing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
1700mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
	No abnormality	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Hypoactivity	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Bradypnea	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Prone position	0	0	0	0	1	1	3	2	0	0	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Wheezing	0	0	0	0	0	0	1	1	1	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Lacrimation	0	0	0	0	0	0	0	0	3	4	4	5	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Abdominal respiration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Clonic convulsion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

Table 3 B Clinical signs in female rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine (Study II)

Group and dose	Clinical signs	Minutes					Hours					Days														
		0	5	15	30	45	1	2	3	4	5	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
Control	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
1297mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	4	1	0	0	0	0	0	2	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Hypoactivity	0	0	0	0	0	1	4	5	5	5	5	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	0	0	0	0	0	1	2	3	2	2	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lacrimation	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Wheezing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ataxia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1388mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	4	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	2	2	2	2
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypoactivity	0	0	0	1	1	1	4	3	3	2	2	3	5	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	0	0	1	1	1	3	4	5	5	5	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lacrimation	0	0	0	0	0	1	1	2	3	4	4	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position	0	0	0	0	0	0	1	2	2	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Wheezing	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ataxia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Exophthalmos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Table 3 B - continued Clinical signs in female rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine (Study II)

Group and dose	Clinical signs	Minutes						Hours						Days														
		0	5	15	30	45		1	2	3	4	5	6	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
1700mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	No abnormality	5	2	4	4	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Salivation	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Hypoactivity	0	0	1	1	0	0	4	4	3	3	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	0	0	1	1	1	1	3	4	5	5	5	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lacrimation	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	2	2	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Wheezing	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ataxia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal respiration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 4A Body weights in male rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine (Study I)

Sex	Group and dose	Body weight (g) on day														
		1	2	4	6	8	11	15	15	15	15	15	15	15	15	
Male	Control	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Mean S.D.	192.3 ±4.4	220.0 ±4.9	239.5 ±6.1	256.7 ±10.6	275.0 ±10.3	301.6 ±13.6	334.8 ±18.1							
	595mg/kg	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Mean S.D.	192.8 ±6.6	189.2 ±9.7	219.9 ±11.0	243.3 ±13.2	260.4 ±13.6	291.2 ±14.8	327.5 ±17.0							
	774mg/kg	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean S.D.		192.9 ±5.5	187.1 ±4.3	208.0 ±7.8	237.9 ±8.9	254.0 ±8.7	282.4 ±11.2	316.0 ±12.3								
1006mg/kg	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Mean S.D.	192.9 ±3.9	184.0 ±2.8	198.0 ±12.6	235.0 ±5.7	252.8 ±4.3	286.3 ±3.0	323.9 ±4.6								
1308mg/kg	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Mean S.D.	193.6 ±5.0	180.6 ±4.7	174.4 ±15.0	215.8 ±17.4	236.8 ±14.1	271.0 ±15.5	314.5 ±15.8								
1700mg/kg	N	5	5	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	Mean S.D.	192.8 ±4.8	182.5 ±6.8	154.0 -	154.0 -	154.0 -	154.0 -	154.0 -	154.0 -	154.0 -	154.0 -	154.0 -	154.0 -	154.0 -	154.0 -	

N: number of animals.

Table 4B Body weights in male rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine (Study II)

Sex	Group and dose	Body weight (g) on day										
		1	2	4	6	8	11	15				
Male	Control	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	201.6	228.8	246.2	262.8	276.9	300.0	328.0				
	S.D.	±6.2	±5.9	±6.3	±8.2	±11.6	±12.1	±19.1				
	1297mg/kg	N	5	5	4	4	4	4				
	Mean	200.1	184.2	185.3	221.5	240.9	272.6	306.6				
S.D.	±3.5	±5.7	±18.3	±11.6	±9.6	±5.8	±5.0					
1388mg/kg	N	5	5	3	3	3	3	3				
	Mean	198.2	180.9	171.8	215.1	233.3	264.8	302.0				
	S.D.	±3.3	±3.3	±5.4	±5.1	±3.6	±5.3	±11.0				
	1485mg/kg	N	5	5	2	1	1	1	1			
		Mean	202.2	187.9	153.2	165.6	198.2	217.2	259.6			
S.D.		±5.4	±5.4	-	-	-	-	-				
1589mg/kg		N	5	5	3	3	3	3	3			
		Mean	202.9	188.6	161.8	186.2	211.5	248.6	287.6			
	S.D.	±6.0	±6.5	±5.9	±28.7	±14.3	±22.3	±25.0				
	1700mg/kg	N	5	5	3	1	1	1	1			
		Mean	200.0	187.4	153.9	177.6	213.8	251.3	291.3			
S.D.		±2.3	±3.0	±3.3	-	-	-	-				

N: number of animals.

Table 5A Body weights in female rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine (Study I)

Sex	Group and dose	Body weight (g) on day																						
		1	2	4	6	8	11	15	1	2	4	6	8	11	15									
Female	Control	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	139.1	158.0	168.8	178.1	183.0	183.0	192.9	205.3	138.3	143.7	165.1	173.9	182.8	190.4	202.7	140.6	134.6	152.5	173.2	177.4	191.3	204.8
		S.D.	±4.1	±4.5	±5.6	±3.9	±5.2	±4.0	±3.8	±5.6	±10.3	±6.0	±8.4	±5.7	±10.5	±11.4	±3.0	±4.1	±8.4	±8.5	±9.1	±7.8	±10.9	
	595mg/kg	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
		Mean	138.3	143.7	165.1	173.9	182.8	190.4	202.7	138.3	143.7	165.1	173.9	182.8	190.4	202.7	140.6	134.6	152.5	173.2	177.4	191.3	204.8	
		S.D.	±5.6	±10.3	±6.0	±8.4	±5.7	±10.5	±11.4	±3.0	±4.1	±8.4	±8.5	±9.1	±7.8	±10.9	±3.0	±4.1	±8.4	±8.5	±9.1	±7.8	±10.9	
	774mg/kg	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
		Mean	140.6	134.6	152.5	173.2	177.4	188.7	204.8	140.4	133.5	149.7	169.4	177.4	188.7	204.8	140.4	133.5	149.7	169.4	177.4	188.7	204.8	
		S.D.	±2.7	±0.8	±3.7	±1.7	±2.5	±3.4	±4.9	±2.7	±0.8	±3.7	±1.7	±2.5	±3.4	±4.9	±2.7	±0.8	±3.7	±1.7	±2.5	±3.4	±4.9	
	1006mg/kg	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
		Mean	138.9	131.5	137.6	165.1	167.2	186.9	202.4	138.9	131.5	137.6	165.1	167.2	186.9	202.4	138.9	131.5	137.6	165.1	167.2	186.9	202.4	
		S.D.	±5.5	±4.4	±4.8	±6.4	±5.5	±8.4	±9.4	±5.5	±4.4	±4.8	±6.4	±5.5	±8.4	±9.4	±5.5	±4.4	±4.8	±6.4	±5.5	±8.4	±9.4	
	1308mg/kg	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
		Mean	138.9	131.5	137.6	165.1	167.2	186.9	202.4	138.9	131.5	137.6	165.1	167.2	186.9	202.4	138.9	131.5	137.6	165.1	167.2	186.9	202.4	
		S.D.	±5.5	±4.4	±4.8	±6.4	±5.5	±8.4	±9.4	±5.5	±4.4	±4.8	±6.4	±5.5	±8.4	±9.4	±5.5	±4.4	±4.8	±6.4	±5.5	±8.4	±9.4	
	1700mg/kg	N	5	5	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	5	1	-	-	-	-	-	
		Mean	138.5	132.5	111.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	138.5	132.5	111.2	-	-	-	-	-	
		S.D.	±3.6	±1.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±3.6	±1.3	-	-	-	-	-	-	

N: number of animals.

Table 5B Body weights in female rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine (Study I)

Sex	Group and dose	Body weight (g) on day										
		1	2	4	6	8	11	15				
Female	Control	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	142.0	158.7	165.1	173.7	178.6	190.4	200.6				
	S.D.	±3.9	±6.9	±7.6	±11.2	±11.0	±12.3	±15.1				
	N	5	5	5	5	5	5	5				
	Mean	141.6	132.2	136.1	163.8	169.2	189.9	208.2				
S.D.	±6.4	±2.6	±9.1	±9.8	±8.6	±8.3	±13.0					
1297mg/kg	Control	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Mean	140.1	130.9	137.9	168.0	175.8	189.8	205.9				
	S.D.	±4.9	±4.5	-	-	-	-	-				
	N	5	5	2	2	2	2	2				
	Mean	142.3	132.5	126.1	167.2	172.5	187.8	202.4				
S.D.	±6.8	±6.7	±18.7	-	-	-	-					
1485mg/kg	Control	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Mean	138.7	130.3	117.0	151.2	149.6	182.8	195.8				
	S.D.	±4.8	±5.9	±15.2	-	-	-	-				
	N	5	5	3	2	2	2	2				
	Mean	140.9	132.6	-	-	-	-	-				
S.D.	±6.0	±5.3	-	-	-	-	-					

N: number of animals.

Table 6A Necropsy findings in rats died after a single oral administration of 3-cyanopyridine (Study I)

Organs and findings	Sex		Number of animals
	Male 1700mg/kg	Female 1700mg/kg	
Digestive system			
Liver			
Macule, grayish white	1	0	
Stomach			
Spot, blackish red, glandular stomach	4	3	
Respiratory system			
Lung			
Macule, dark red	2	2	
Coloration, dark red	1	1	
Hematopoietic system			
Thymus			
Spot, blackish red	3	3	

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 6B Necropsy findings in rats died after a single oral administration of 3-cyanopyridine (Study II)

Organs and findings	Sex									
	Male					Female				
Group and dose	1297mg/kg	1388mg/kg	1485mg/kg	1589mg/kg	1700mg/kg	1388mg/kg	1485mg/kg	1589mg/kg	1700mg/kg	1700mg/kg
Number of animals	1	2	4	2	4	3	3	3	3	5
Digestive system										
Liver										
Macule, grayish white	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Stomach										
Spot, blackish red, forestomach	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0
Spot, white, forestomach	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Spot, blackish red, glandular stomach	1	1	2	0	3	2	2	3	3	4
Small intestine										
Intussusception, ileum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Respiratory system										
Lung										
Macule, dark red	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
Hematopoietic system										
Thymus										
Spot, blackish red	1	2	2	1	3	2	0	1	3	3
Urinary system										
Urinary bladder										
Abnormal urine, light red	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 7A Necropsy findings in male rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine (Study I)

Sex	Male				
	Control	595mg/kg	774mg/kg	1006mg/kg	1308mg/kg
Group and dose					
Number of animals	5	5	5	5	5
Organs and findings	NR	NR	NR	NR	NR
All organs and tissues					

NR: no remarkable change.

Table 7B Necropsy findings in male rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine (Study I)

Organs and findings	Sex					
	Group and dose		Male			
	Control	1297mg/kg	1388mg/kg	1485mg/kg	1589mg/kg	1700mg/kg
	5	4	3	1	3	1
	Number of animals					
Digestive system						
Stomach						
Spot, white, forestomach	0	0	0	0	1	0
Genital system						
Testis						
Small in size	0	0	0	1	3	1
Others						
Tail						
Mutilation	0	0	1	0	0	0

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 8A Necropsy findings in female rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine (Study I)

Sex	Female				
	Control	595mg/kg	774mg/kg	1006mg/kg	1308mg/kg
Organs and findings	5	5	5	5	5
All organs and tissues	NR	NR	NR	NR	NR

NR: no remarkable change.

Table 8B Necropsy findings in female rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine (Study I)

Sex	Female				
	Control	1297mg/kg	1388mg/kg	1485mg/kg	1589mg/kg
Group and dose					
Number of animals	5	5	2	2	2
Organs and findings					
Digestive system					
Stomach					
Spot, white, forestomach	0	2	1	1	0

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 9A Histopathological findings in rats died after a single oral administration of 3-cyanopyridine (Study I)

Organs and findings	Sex		Male		Female	
	Group and dose		1700mg/kg		1700mg/kg	
Animal No.	27	28	29	30	127	129 130
Digestive system						
Liver		*	*	*	*	*
Necrosis, massive	+					
Stomach		*	*	*	*	*
Erosion, glandular stomach			-		+	+
Respiratory system						
Lung	*	+	-	-	*	+
Congestion		-	-	+		-
Edema						
Hematopoietic system		*	*	*	*	*
Thymus						
Hemorrhage			+			+

Grade sign: -, none; +, mild; #, moderate; #, marked.
 *: not examined.

Table 9B Histopathological findings in rats died after a single oral administration of 3-cyanopyridine (Study II)

Sex	Male					Female										
	1297mg/kg	1388mg/kg	1485mg/kg	1589mg/kg	1700mg/kg	1388mg/kg	1485mg/kg	1589mg/kg	1700mg/kg	1700mg/kg						
Group and dose	58	63	67	68	72	73	76	77	78	165	166	169	173	175	179	180
Animal No.																
Organs and findings																
Digestive system																
Liver	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Necrosis, massive			+													
Stomach																
Squamous hyperplasia, forestomach	-	-	+	*	*	*	+	-	*	-	-	-	-	-	*	-
Ulcer, forestomach	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-
Erosion, glandular stomach	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	+
Small intestine	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Congestion, ileum																+
Respiratory system																
Lung	*	*	+	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Congestion																
Edema			-		+	+	-									
Hematopoietic system																
Thymus	+	+	*	+	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Atrophy, cortical	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hemorrhage																
Urinary system	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Urinary bladder																
Erosion							+			*	*	*	*	*	*	*

Grade sign: -, none; +, mild; #, moderate; #, marked.
*: not examined.

Table 10 Histopathological findings in rats after a single oral administration of 3-cyanopyridine (Study I)

Organs and findings	Sex		Male		Female				
	Group and dose	Animal No.	1388mg/kg	1485mg/kg	1589mg/kg	1700mg/kg	1297mg/kg	1388mg/kg	1485mg/kg
	Control	54	65	70	71	79	156	164	168
Digestive system									
Stomach		*	*	*	+	*	+	+	+
Squamous hyperplasia, forestomach									
Genital system									
Testis			*				NA	NA	NA
Vacuolation, Sertoli cells		-		+	+	+			
Giant cell formation		-		+	+	+			
Decreased, germ cells		-		+	+	+			
Others									
Tail		*		*	*	*	*	*	*
Ulcer			+						

Grade sign: -, none; +, mild; #, moderate; #, marked.

NA: not applicable.

*: not examined.